

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 823.192

N° 1.466.205

Classification internationale : C 07 c // A 61 k

Acide 1-cétocyclododécyl-2-acétique, ses sels et leur procédé de préparation.

Société dite : CHIMIE ET ATOMISTIQUE résidant en France (Seine).

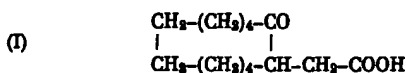
Demandé le 1^{er} avril 1960, à 16^h 58^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 décembre 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 3 du 20 janvier 1967.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

L'invention a pour objets, à titre de composés nouveaux : l'acide 1-cétocyclododécyl-2-acétique répondant à la formule :



ainsi que ses sels thérapeutiquement administrables.

Il a en effet été découvert que ces composés présentent une activité cholérétique marquée s'exerçant de manière durable, sont bien tolérés par l'organisme et ont une faible toxicité.

C'est ainsi que la dose létale 50 % (DL 50) du sel de sodium de l'acide (I) chez le rat est comprise entre les limites suivantes pour les trois voies d'administration :

Voie orale : entre 0,625 et 1,250 g/kg;

Voie sous-cutanée : entre 0,625 et 1,250 g/kg;

Voie intraveineuse : entre 0,156 et 0,312 g/kg.

Ces diverses propriétés sont des composés précités des agents thérapeutiques intéressants pour activer la cholérèse, leur action étant en général plus durable que celle des cholérétiques connus. Dans ce but, ils peuvent être administrés sous diverses formes.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de l'acide 1-cétocyclododécyl-2-acétique et de ses sels. Ce procédé est remarquable notamment en ce qu'il comporte la suite des réactions suivantes : conversion de la cyclododécanone en 2 - diméthylaminométhylcyclododécanone - 1, quaternisation de l'amine tertiaire ainsi obtenue, cyanuration du sel d'ammonium quaternaire résultant en 2 - cyanométhylcyclododécanone - 1, hydrolyse du nitrile ainsi obtenu par une base alcaline avec obtention d'un sel alcalin de l'acide 1-cétocyclododécyl-2-acétique, à partir duquel on li-

bère l'acide, qui peut être ensuite salifié par toute base désirée.

La suite de ces réactions, qui est illustrée par la figure unique du dessin annexé, va être à présent examinée en détail.

Le premier stade du procédé ou stade *a* est réalisé en chauffant à reflux au sein d'un solvant, tel que l'alcool, la cyclododécanone (II) avec un sel de diméthylamine (en particulier le chlorhydrate) et du formaldéhyde sous forme de trioxyméthylène.

On obtient ainsi, après alcalinisation, la 2-diméthylaminométhylcyclododécanone-1 (III) qui est quaternisée dans le stade *b*. Cette quaternisation est opérée avantageusement à l'aide d'iodure de méthyle et aboutit à l'iodométhylate (IV).

Cet iodométhylate est traité à chaud dans un solvant par un cyanure alcalin, tel le cyanure de sodium, dans le stade *c*. Il est ainsi converti en 2-cyanométhylcyclododécanone-1 (V).

Ce nitrile (V) est hydrolysé dans le stade *d* par chauffage avec une base alcaline en solution aqueuse, telle la potasse, ce qui donne le sel alcalin correspondant (VI) de l'acide 1-cétocyclododécyl-2-acétique.

Il suffit alors de libérer cet acide (I) dans le stade *e* par action d'un acide minéral, lorsqu'on désire obtenir l'acide (I) sous forme libre ou sous forme d'un autre sel que le sel alcalin (VI).

Les composés intermédiaires III, IV et V sont des composés nouveaux qui sont visés comme tels par l'invention.

Bien entendu l'invention ne comprend pas les nouveaux composés décrits lorsqu'ils sont utilisés comme composition pharmaceutique ou remède, et elle n'est pas limitée aux modes de mise en œuvre décrits qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemples.

L'exemple suivant illustre à titre non limitatif un mode de mise en œuvre de ce procédé.

66 2191 0 73 929 3 ◆

Prix du fascicule : 2 francs

Exemple :**a. 2 - diméthylaminométhylcyclododécanone - 1 (III).**

18,2 g de cyclododécanone, 9 g de chlorhydrate de diméthylamine, 2,5 g de trioxyméthylène et 50 cm³ d'alcool absolu, sont chauffés à reflux pendant une heure. On rajoute alors 2 g de trioxyméthylène, puis 10 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Le trioxyméthylène passe en solution. On chauffe encore une heure à reflux puis place en glacière. Les cristaux de chlorhydrate de la base sont séparés, dissous dans 120 cm³ d'eau et additionnés de carbonate de potassium solide jusqu'à alcalinité. La base est séparée et séchée sous vide.

Poids : 14,5 g.

F : 58 °C.

b. Iodométhylate de 2 - diméthylaminométhylcyclododécanone-1 (IV) :

22 g de 2-diméthylaminométhylcyclododécanone-1 sont dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 21 g d'iodure de méthyle et chauffe au bain-marie. Il y a prise en masse. On essore et cristallise et cristallise dans le méthanol.

Poids : 33 g.

F : 252 °C (tube).

c. 2-cyanométhylcyclododécanone-1 (V) :

170 cm³ d'eau, 170 cm³ d'alcool à 95°, 17 g de cyanure de sodium et 41 g d'iodométhylate de 2-diméthylaminométhylcyclododécanone-1 sont chauffés à 70° sous agitation pendant une heure et demie. Tout se dissout et par refroidissement, le nitrile cristallise.

Poids : 21 g.

F : 88 °C.

d. 1 - cétoacyclododécyl - 2 - acétate de potassium (VI) :

18 g de 2-cyanométhylcyclododécanone-1, 25 g de potasse et 100 g d'eau sont chauffés 6 h à reflux sous agitation. Le sel de potassium de l'acide se sépare peu à peu.

e. Acide 1 - cétoacyclododécyl - 2 - acétique (I) :

Après refroidissement, le sel (VI) est recueilli, dissous dans l'eau et l'acide est libéré par addition d'acide chlorhydrique dilué. Il est ensuite cristallisé dans le benzène.

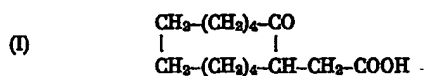
Poids : 10 g.

F : 129 °C.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objets :

1° L'acide 1 - cétoacyclododécyl - 2 - acétique répondant à la formule :



ainsi que ses sels thérapeutiquement administrables.

II. Un procédé de préparation des composés précités, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes, considérées séparément ou en combinaisons :

1° Il comporte la suite des réactions suivantes : conversion de la cyclododécanone en 2-diméthylaminométhylcyclododécanone-1, quaternisation du sel d'ammonium quaternaire résultant en 2-cyanométhylcyclododécanone-1, hydrolyse du nitrile ainsi obtenu par une base alcaline avec obtention d'un sel alcalin de l'acide 1-cétoacyclododécyl-2-acétique, à partir duquel on libère l'acide, qui peut être ensuite salifié par toute base désirée;

2° La conversion de la cyclododécanone est réalisée en la chauffant à reflux au sein d'un solvant, tel que l'alcool, avec un sel de diméthylamine et du formaldéhyde sous forme de trioxyméthylène;

3° La quaternisation de la 2-diméthylaminométhylcyclododécanone-1 est opérée à l'aide d'iodure de méthyle;

4° La cyanuration est opérée par chauffage au reflux dans un solvant du sel d'ammonium quaternaire avec un cyanure alcalin;

5° L'hydrolyse du nitrile est opérée par chauffage de celui-ci avec une solution aqueuse d'une base alcaline.

III. A titre de produits industriels nouveaux, les composés suivants servent d'intermédiaires dans la mise en œuvre du procédé précité :

La 2 - diméthylaminométhylcyclododécanone - 1;

L'iodométhylate de 2 - diméthylaminométhylcyclododécanone - 1;

La 2 - cyanométhylcyclododécanone - 1.

Société dite : CHIMIE ET ATOMISTIQUE

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

